

Doktori (Ph.D.) értekezés

**Kísérletes diabétesz hatása fenol- és arilpropionsav-származékok
eliminációjára a vékonybélben és a májban**



Kovács Noémi-Piroska

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Gyógyszerészi Kémia Program**

Témavezető: Dr. Almási Attila

Korábbi témavezető: Prof. Dr. Fischer Emil és Prof. Dr. Perjési Pál

Programvezető: Prof. Dr. Perjési Pál

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

**Pécsi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészi Kémia Intézet**

2019

1. Bevezetés

A vékonybél esődleges feladata a szervezet számára fontos tápanyagok és víz felvétele, valamint az orálisan bejutott vegyületek biotranszformációja. Nagyon sokáig a tudomány a májat tekintette a metabolizáló szervnek, de ma már tudjuk, hogy más szervek is fontos szerepet töltenek be a vegyületek biotranszformációjában, említésre méltó a vékonybél, ugyanis az orálisan bejutott vegyületek a gyomor-bél traktusba jutva felszívódhatnak, a *vena portea*-n áthaladó vér szállításával bekerülnek a májba, innen pedig az aktív formák belépnek a szisztémás keringésbe és a vérárammal a hatás helyére szállítodnak. A terápiás hatást a bejuttatott vegyületek egy hányada tudja csak kifejteni, a többi kiválasztódik a szervezetből az epével, a vizelettel, ezt nevezzük *first-pass* effektusnak. A vegyületeknek az epithélsjtekéből, valamint a hepatocitákból való exkréciójában számos transzporter vesz részt, esetünkben a Pg-nek valamint a MRP2-nek van jelentős szerepe.

A vegyületek biotranszformációja során lezajló kémiai folyamatokat (oxidációs és konjugációs reakciók) enzimsaládok katalizálják. A folyamatokban négy fontosabb enzimsalád vesz részt, jelen doktori tézisben a konjugációs reakciókat katalizáló UGT, illetve a SULT enzimek aktivitására tértünk ki. Az UGT és a SULT enzimsalád tagjai a máj, a bélfal epithél sejtek, illetve néhány extrahepatikus szövet endoplaszmatikus reticulum membránjában, illetve a sejtek citoszoljában lokalizálódnak és a reaktív metabolitok és vegyületek semlegesítésében játszanak fő szerepet. A képződött konjugátumok poláris, vízben jól oldódó vegyületek, megnövekedett tömegük miatt nehezebben kötődnek a fehérjékhez, ezáltal könnyebben exkretálódnak a szervezetből.

A hiperglikémia és a diabétesz a szervezet azon kóros állapota, amely számos élettani funkció megváltozását vonja maga után, érintve a szervezet glükóz felvételét és felhasználását, a hormonális változásokat, a protein szintézist, az enzimek mennyiségét és működését, ezáltal módosíthatja a farmakonok farmakokinetikáját.

2. Célkitűzések

A hiperglikémia és a diabétesz a föld lakosságának nagy hányadát érinti, számos élettani szempontból fontos reakciókat befolyásol. Az ibuprofén (IBP) sok cukorbetegségben szenvedő beteg alkalmazhatja különböző eredetű fájdalmak enyhítésére. Emiatt fontosnak tartjuk ezen kóros állapot hatásának vizsgálatát a vegyület eliminációjában, ugyanis erről még nincs elégséges információnk. A *p*-nitrofenolt (PNP) azért választottuk a vizsgálat tárgyául, mert korábban vizsgáltuk a vegyület intesztinális metabolizmusát hasonló körülmények között.

Összefoglalva az elmondottakat, a vizsgálataink során a következő célokat tűztük ki:

- ✓ RP-HPLC-UV-Vis analitikai módszer fejlesztése az IBP azonosítására és mennyiségi meghatározására patkány vékonybél perfuzátumban,
- ✓ RP-HPLC-UV-Vis analitikai módszer kidolgozása az IBP és IBP-β-D-G azonosítására és mennyiségi meghatározására patkány epemintákban,
- ✓ A vékonybél és a máj *first-pass* effektusban betöltött szerepének vizsgálata ibuprofén *per os* adagolásához hasonló intesztinális perfúzió során, *in vivo* állatkísérletekben,
- ✓ A kísérletes diabétesz hatása a vékonybél és a máj eliminációs tevékenységére *in vivo* állatkísérletekben, valamint
- ✓ A vékonybél és máj eliminációban betöltött szerepének összehasonlítása az ibuprofén és a *p*-nitrofenol esetében.

3. Vizsgálati módszerek

Az állatkísérleteinket 250-300g súlyú, hím Wistar patkányokon végeztük. Az állatokat a kísérlet megkezdése előtt uretánnal narkotizáltuk. A hasfalat a középvonal mentén felnyitottuk és a jejunális szegmentumot kb. 10 cm hosszúságban kanüláltuk. Ezt a szakaszt 37 °C-ra melegített izotóniás oldattal jól átöblítettük, melynek maradékát levegő befúvásával távolítottuk el. Az izolált jejunális szakaszt mindkét oldalán bemetszettük, majd mindkét oldalra műanyag csövet helyeztünk és rögzítettük. Ezen kanülokön keresztül, recirkulációs módszert alkalmazva, a béllumenen átáramoltattuk az izotóniás oldatot, ami 250 µM ibuprofén, illetve 500 µM PNP-t tartalmazott. Az oldat áramlási sebessége 13 ml/perc volt. A vizsgálat időtartama 90 perc volt. Az izolált bélszakaszból kiáramló perfúziós médiumból meghatározott időpontokban mintát gyűjtöttünk. A kísérlet alatt biztosítottuk a normál élettani funkcióhoz szükséges körülményeket.

A biliáris exkréció vizsgálatához az epevezetéket egy műanyagcsővel kanüláltuk és a kifolyó epét 15 perces időintervallumokban gyűjtöttük.

Az állatkísérletek alatt begyűjtött mintákat az analitikai vizsgálatok megkezdéséig a fagyasztóban tároltuk.

A kísérletes diabéteszt citrát pufferban frissen oldott sztreptozotocin (STZ) i.v. beadásával váltottuk ki. A kísérleteket az STZ beadását követő 7. napon végeztük. A vércukor szintet, illetve a hiperglikémia kialakulását Accu-Chek[®] (Roche) digitális vércukormérővel ellenőriztük.

Módszer I és Módszer II - Az ibuprofén és képződött metabolitjának kromatográfiás elválasztása és mennyiségi meghatározása integrált Agilent 1100 Series HPLC készülékkel történt, amely oldószertárolóból, gáztalanítóból, kvaterner pumpából, automata

mintadagolóból, injektorból, termosztálható oszloprészből valamint UV-detektorból áll. Az analitikai vizsgálat során Zorbax SB C18 (4.6 mm x 150 mm, 5 µm) kolonnát, a biológiai mintákból származó esetleges szennyeződések kivédése céljából Teknokroma TR-C-160K1 előtétoszlopot alkalmaztunk.

Módszer III - A PNP és metabolitjainak kromatográfiás szeparálása és mennyiségi meghatározása Nucleosil 100 fordított fázisú C18 kolonnán (250 mm x 4.6 mm, 10 µm részecskeméret) és TR-C-160K1 előtét oszlopon való átáramoltatással történt. A készülék a következő egységekből épül fel: Varian 2010 pumpa, Rheodyne 7725i injector, UV - Detector 308 detektor, PowerChrom 280 adatgyűjtő. Az UV-Vis mérésekhez Pye Unicam (Philips) PU 8800 UV-Vis spektrofotométert használtunk.

A szignifikancia kiszámítására a Student féle t-tesztet alkalmaztuk. A szignifikánsnak bizonyuló eltérés jelölése * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ módon történt.

4. Eredmények, következtetések

4.1. A HPLC-UV-Vis kromatográfiás módszer kifejlesztése és validálása vékonybélperfuzátum (Módszer I) és epeminták (Módszer II) analízise céljából. A vékonybél perfúziója során begyűjtött minták analízisére egy RP-HPLC-UV-Vis kromatográfiás eljárást fejlesztettünk ki, amely alkalmas volt a racém IBP és a DICL (mint belső standard) szeparálására és mennyiségi meghatározására (Módszer I). A vékonybél és máj egyidejű eliminációs tevékenységének a vizsgálata és összehasonlítása szempontjából a kísérlet során vett epemintákat is vizsgáltuk. Az epeminták analízisére a Módszer I nem bizonyult alkalmasnak, így kifejlesztettük a Módszer II-t. A kifejlesztett kromatográfiás módszerek validálásához a következő paramétereket vizsgáltuk: specificitás, a linearitás, a pontosság, a rendszeralkalmasság, a

legkisebb kimutatható határ és a legkisebb mennyiségileg meghatározható értékek.

A szelektivitás paraméter vizsgálata során a vegyületek jól szétváltak egymástól, semmilyen zavaró jelet nem észleltünk a kérdéses időintervallumban a biológiai mintákban (bél és epe). A retenciós idők a következőképpen alakultak: bélperfuzátumban az IBP t_R 6,11 perc, míg a DICL t_R 5,21 perc, az epében pedig 10,92 perc illetve 10,08 perc. Ami a IBP-glükuronidot illeti, a konjugátumot csak az epében sikerült azonosítani, ahol a t_R 4,74 perc.

A Módszer I linearitás vizsgálatához ismert koncentrációjú IBP és DICL oldatsorozatot készítettünk, ahol a vegyületeket a kontroll bélperfuzátumban oldottuk 5-250 μM koncentrációs tartományban. A Módszer II során az IBP, IBP-G és DICL kontroll epében oldottuk 7,5-150 μM koncentrációs tartományban. A kalibrációs egyenest a relatív csúcs alatti területeknek az ismert vegyület koncentráció függvényében való ábrázolásából kaptuk. A kalibrációs egyenes ibuprofénre a perfuzátumban $y = 0,0092x + 0,1131$ ($R^2=0,9942$), míg az epében IBP-re $y = 0,0062x + 0,0013$ ($R^2=1,000$), az IBP-G pedig $y = 0,0049x - 0,0008$ ($R^2 = 0,9999$).

A Módszer I pontosság paraméter vizsgálata a napon belüli ismételhetőség valamint a napok közötti reprodukálhatóság meghatározásával jellemeztük. A retenciós idő RSD % értéke 0,53-0,67 és a görbe alatti terület RSD % értéke 3,20–12,91. A napok közötti ismételhetőség meghatározása alapján a t_R RSD % értékei a 1,83-2,17 tartományba, míg a csúcs alatti területek RSD % értékei a 1,58-10,40 tartományba estek. A módszer II alapján az IBP t_R napok közötti ismételhetősége a különböző koncentrációjú standard oldatok esetén a 0,22-1,08 RSD % intervallumba, míg a csúcs alatti területek hasonló értékei a 3,79-8,76 RSD % intervallumba estek. Az IBP-G esetén a t_R hasonló értéke az 1,05-2,45 RSD % intervallumba, míg a görbe alatti területeké a 4,68-8,33 RSD % intervallumba estek.

A rendszeralkalmasságának adatait a kontroll vékonybélben és a kontroll epében oldott ibuprofén és ibuprofén- β -D-G standard oldatok kromatogramjaiból származtattuk.

A legkisebb kimutatható értéket, $LOD = \frac{3xRMSE}{m}$ valamint a meghatározási határt, $LOQ = \frac{10xRMSE}{m}$ képletek segítségével, gyakorlatilag határoztuk meg. Ezen számítások alapján a vékonybélperfuzátumban az ibuprofénre kapott LOD 0,15 μ M, míg az LOQ 0,51 μ M. Az epében az IBP LOD koncentráció 1,33 μ M, az LOQ 4,42 μ M, míg az IBP-G-ra a LOD koncentráció 3,09 μ M, a LOQ koncentráció 10,3 μ M.

A kapott eredmények alapján a kidolgozott RP-HPLC-UV-Vis vizsgálati módszer alkalmas nagyszámú biológiai minta vizsgálatára, szelektív, pontos, könnyen és gyorsan kivitelezhető. Alkalmas egyidőben többfajta vegyület IBP, IBP- β -D-G és DICL azonosítására és mennyiségi meghatározására, mind a vékonybél lumenből származó minták, mint az epéből begyűjtött minták analízise esetében.

4.2. A vékonybél first-pass effektusban betöltött szerepe az ibuprofén per os adagolása során. Az állatkísérletek során begyűjtött mintákat a kifejlesztett és validált Módszer I kromatográfias eljárással analizáltuk. A kapott eredményeket ábrázolva megkaptuk az IBP eltűnésének görbéjét, mely azt mutatja, hogy a vegyület mennyisége majdnem minden mérési időpontban kevesebb a kontroll csoportban a hiperglikémiás állatcsoporthoz képest. Ez a különbség a kísérlet vége fele statisztikai szempontból szignifikánsná nőtte ki magát, a 75. percben $*p < 0,05$, míg az utolsó mintavételi időpontban $*p < 0,01$ eltérést mutatott a két vizsgálatnak alávetett csoport között. Az ibuprofén mennyisége az utolsó időpontban vett mintákban közelít a kimutathatósági határ felé. Ez a mennyiségbeli csökkenés lehet a vegyület felszívódásának vagy

metabolizmusának következménye, ugyanis a szakirodalom bővelkedik olyan közleményekben, melyek a gasztrointesztinális rendszer szintjén expresszáladó UGT és SULT enzimek azonosításával foglalkoznak. Számos enzim expresszáladik itt, illetve korábban már észleltek intesztinális biotranszformációt más vegyületek esetében. Az ibuprofén nagymértékű eltűnése miatt számítottunk glükuronsavas konjugátum megjelenésére a perfuzátumban, de mindezek ismeretében jelen kísérleti körülmények mellett nem sikerült a bélperfuzátum mintáiból semmilyen konjugált metabolitot azonosítani. Egy korábbi közleményünkben, ahol a PNP farmakokinetikájának módosulását vizsgáltuk hasonló kísérleti körülmények mellett sikerült konjugált metabolitokat (glükuronidot illetve szulfátkonjugátumot) azonosítanunk a bélperfuzátumok analízise során. Ennek a farmakokinetikában észlelt különbségnek többféle magyarázata is lehetséges: előfordulhat, hogy a glükuronsavas konjugációt más UGT családok tagjai katalizálják vagy, hogy a képződött metabolitok stabilitása különböző, emiatt a bélrendszerben jelenlévő glükuronidáz enzimek különböző mértékben hidrolizálják őket.

4.3. A máj eliminációs tevékenységének vizsgálata az ibuprofén és a konjugatív metabolitjának megjelenése az epében a kezeletlen és a kísérletes diabétesz es állatok esetében. Az állatkísérletek során begyűjtött mintákat a Módszer II analitikai eljárással vizsgáltuk, a kapott adatok alapján és az egyenes egyenletéből kiszámoltuk az IBP valamint a konjugált metabolit, IBP-G koncentrációját és kumulatív exkrécióját a két vizsgálatnak alávetett csoportban. Mindkét vegyület, az ibuprofén és a konjugált metabolitja is kiválasztódik az epével. Mind az át nem alakult ibuprofén, mind a konjugatív metabolitjának exkréciója az epébe csökkent a hiperglikémia hatására (IBP esetében * $p < 0,01$ míg a IBP-G esetében * $p < 0,05$). A kísérletek alatt azt is megfigyeltük,

hogy a glükuronid jóval nagyobb mennyiségben ürül az epével, mint maga az át nem alakult ibuprofén.

4.4. A vékonybél és máj eliminációban betöltött szerepe a p-nitrofenol esetében. Az állatkísérletek alatt begyűjtött minták analízise a Módszer III alkalmazásával történt. A kísérlet időtartama alatt a PNP kezdeti koncentrációja a vékonybélperfuzátumban fokozatosan csökken. A PNP-nek a perfuzátumból történő eltűnésének értékei közötti különbség azonban nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak a két csoport között. A PNP a kísérleti időintervallum alatt nagy mennyiségben metabolizálódott. A PNP és a képződött metabolitok az epével választódnak ki, nagyobb mennyiségben figyelhető meg a PNP-G exkréciója, kisebb mértékben pedig a PNP-S-é. A kísérleti időintervallum alatt a kontroll csoport nagyobb mértékben üríti a PNP-G-t és a PNP-S-t, mint a kísérleti diabéteszben szenvedő állatcsoport.

4.5. A hiperglikémia hatása a first-pass effektusban résztvevő főbb szervek, bél és máj eliminációs tevékenységére a p-nitrofenol és ibuprofén anyagok per os adagolása során: Kísérleteinkhez két csoportból választottunk vegyületeket, az 2-arilpropionsav származékok közül az ibuprofént (nem szteroid gyulladáscsökkentő), míg a fenolok csoportjából a *p*-nitrofenolt.

A disszertációban igyekeztem bemutatni a kísérletes diabétesz és a hiperglikémia ezen összetett folyamatokra gyakorolt hatását a vegyületek perorális adagolását modellező kísérleteink során.

A hiperglikémiás állapot negatívan befolyásolta a vizsgálatnak alávetett vegyületek eliminációját a bélperfuzátumban. Diabetikus állapotban csökken a vékonybélben a P-gp mennyisége, melynek következménye, hogy a vegyületek effluxja a sejtekből csorbul, ezáltal felszívódásuk fokozódik a vékonybélből. Ezen transzporter mennyisége a vékonybél szintjén is különböző értékeket mutat. Ezen információk ismeretében arra számítottunk, hogy hiperglikémia

hatására fokozódik majd a vegyületek eltűnése a bélperifuzátumból, jobb lesz a felszívódásuk a vékonybélből. A vegyületek gyengén savas tulajdonságából adódóan előfordulhat, hogy fiziológiai körülmények között transzporterek segítségével nélkül képesek átjutni a sejteken és a P-gp expressziójának csökkenése nem befolyásolja jelentősen a vegyületek farmakokinetikáját a vékonybél szintjén.

A hiperglikémia hatása a vegyületek biliáris kiválasztódására negatív hatással volt. Ez a kóros állapot csökkentette mind a glükuronid-, mind a szulfát-konjugátum ürülését az epével mindkét általunk vizsgált vegyület esetében. De nem csak a metabolitok, hanem az anyavegyületek (PNP és IBP) exkréciója is csökkenő tendenciát mutatott a kísérletes diabétesz hatására. Az általunk tapasztalt exkrécióban létrejövő változásokat az exportot végző fehérjék mennyiségének változásával magyarázhatjuk. Hiperglikémiás állapotban csökken a P-gp (P-glikoprotein), és a MRP2 (2-multidrog rezisztens fehérje) expressziója a májsejtekben, melynek következtében a vegyületek exkréciója a szövetekből, sejtekből a vérbe lecsökken, így kevesebb vegyület választódik ki az epébe, illetve a vékonybélbe. A glükuronsavval történő konjugációs reakció STZ-vel való előkezelést követően fokozott glükuronid képződést eredményezett a hepatocitákban. Hiperglikémiában és kísérletes diabéteszben a glükóz felhasználás az inzulin inszenzitív útvonalon történik, melynek következtében számos a szervezet számára létfontosságú folyamat módosul. Ilyenkor egy többlépéses folyamat következtében az UDP-glükózból dehidrogenáz enzim hatására UDPGA képződik, emiatt a megnövekedett mennyiségű glükoronsav kínálat miatt és az UGT enzimek jelenlétében fokozódhat a sejtekben a konjugációs reakció lejártszódása.

Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy a hiperglikémia illetve a kísérletes diabétesz képes módosítani a vegyületek farmakokinetikáját.

5. Eredmények összefoglalása

- ✓ A kifejlesztett HPLC-UV-Vis analitikai módszerek (Módszer I, illetve Módszer II) szelektívek, pontosak, alkalmasak nagy mennyiségű biológiai minta vizsgálatára, illetve a vegyületek, IBP, IBP- β -D-G, illetve a DICL (belső standard) gyors, pontos, egyidejű azonosítására és mennyiségi meghatározására.
- ✓ Az STZ-kezelés által létrehozott kísérletes diabétesz lehetőséget biztosít a diabétesz által okozott biotranszformációs és transzport-folyamatok változásainak tanulmányozására
- ✓ Az alkalmazott kísérleti protokoll segítségével egyidejűleg vizsgálhatók a vékonybél és a máj biotranszformációs és transzport-folyamatai
- ✓ A hiperglikémiás állapot negatívan befolyásolja mind az IBP, mind a PNP eltűnését a béllumenből.
- ✓ Az ibuprofén vizsgálata során sem ibuprofén-glükuronidot, sem más ibuprofén metabolitot nem sikerült kimutatni és azonosítani a vékonybél-perfuzátumból jelen kísérleti körülmények között.
- ✓ A májsejtekben az ibuprofén UGT enzimek által katalizált biotranszformációja eredményeképpen IBP-G keletkezik; a vegyület glükuronsavas konjugációban vesz részt, a képződött metabolit az epével kiválasztódik.
- ✓ A hiperglikémiás állapot statisztikai szempontból jelentősen csökkenti mind az IBP és keletkező konjugált metabolitjának mind a PNP és a képződött metabolitjainak biliáris kiválasztódását.
- ✓ A PNP vizsgálata során a vékonybélperfuzátum mintáiból PNP-G és PNP-S metabolitok voltak azonosíthatók.
- ✓ Az STZ-kezelés által létrehozott kísérletes diabétesz befolyással bír a PNP, illetve az IBP biotranszformációs és transzport-folyamataira.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom **Dr. Perjési Pál** professzor úrnak, program- és korábbi témavezetőmnek, aki mindvégig támogatót és bátorított, lehetőséget biztosított a tudományos munka elvégzéséhez és mindvégig stimulált a PhD munkám során. Köszönettel tartozom **Dr. Fischer Emil** professzor úrnak, témavezetőmnek, akinek segítőkészsége, útmutatásai és türelme hozzájárult ahhoz, hogy a kísérleteket eredményesen elvégezhettem és az adatokat a tézisben összefoglalva bemutathattam. Köszönettel tartozom jelenlegi témavezetőmnek, **Dr. Almási Attila** egyetemi adjunktusnak, akinek segítőkészsége, tanácsai és lelki támogatása alapvetően hozzájárult ahhoz, hogy a kísérletes munkám megvalósulhasson és a kapott adatokat sikerrel bemutathassam dolgozatom keretében. Köszönettel tartozom **Dr. Pintér Erika** egyetemi tanárnőnek, a Gyógyszertudományi Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított a PhD tevékenységhez a Doktori Iskola keretein belül. Köszönettel tartozom **Dr. Sipos Emese** a Marosvásárhely-i Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem professzorának, aki elindított ezen az úton és otthonról mindvégig támogatót a munkám során. Köszönetemet szeretném kifejezni **Reiszné Horváth Mária** aszisztensnőnek, akitől az állatkísérletek kivitelezésében értékes információkat és segítséget kaptam munkám során. Köszönetemet fejezem ki **Dr. Vancea Szende** egyetemi adjunktusnak, aki a Marosvásárhelyen végzett munkámban segítségemre volt. Köszönettel tartozom az **Erdélyi Múzeum Egyesület vezetőségének**, akik anyagi támogatással hozzájárultak a tudományos munkám véghezviteléhez. Végül de nem utolsó sorban köszönettel tartozom **családomnak, férjemnek** aki mindvégig türelemmel viselte az utazásokat és támogatót a munkám során.

7. Közlemények és kongresszusi prezentációk

7a. Közlemények

1. Fischer, Emil, Almási, Attila, Bojcsev, Sztojan, Fischer, Tamás, Kovács, Noémi Piroska, Perjési, Pál: Effect of experimental diabetes and insulin replacement on intestinal metabolism and excretion of 4-nitrophenol in rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 93, 459–464 (2015).
2. Almási, Attila, Pinto, ÉILN, Kovács, Noémi Piroska, Fischer, Tamás, Markovics, Zoltán, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Changes in hepatic metabolic enzyme activities and biliary excretion of 4-nitrophenol in streptozotocin induced diabetic rats, *Braz. J. Pharm. Sci.*, 54, e17347 (2018).
3. Kovács, Noémi Piroska, Almási, Attila, Garai, Kitti, Kuzma, Mónika, Vancea, Szende, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Investigation of intestinal elimination and biliary excretion of ibuprofen in control and hyperglycemic rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 97, 1080-1089 (2019).

6b. Kongresszusi prezentációk

- 1a. Székely, Noémi Piroska, Almási, Attila, Kuzma, Mónika, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Az ibuprofen felszívódásának és kiválasztásának vizsgálata in vivo állatkísérletes modellen, *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV.*, Budapest (2014).
- 1b. Székely, Noémi Piroska, Almási, Attila, Kuzma, Mónika, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Az ibuprofén felszívódásának és kiválasztásának vizsgálata in vivo állatkísérletes modellen, *Gyógyszerészet*, 58 Suppl. 1., S78-S78 (2014).
1. Almási, Attila, Kovács, Noémi Piroska, Szabó, Anett, Sente, Lajos., Fischer, Emil, Perjési, Pál: Investigation of absorption and

metabolism of ibuprofen in bile and small intestinal perfusate. 7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences, Balatonfüred (2014).

2. Székely Noémi-Piroska, Kuzma Mónika, Almási Attila, Vancea Szende, Sipos Emese, Fischer Emil, Perjési Pál: Az ibuprofén felszívódásának és kiválasztásának összehasonlító vizsgálata in vivo állatkísérletekben (Poszter), Erdélyi Múzeum Egyesület, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztály, XXIV. Tudományos Ülésszak, Marosvásárhely (2014).

3. Almási, Attila, Kovács, Noémi Piroska, Fischer, Tamás, Kuzma, Mónika, Mayer, Mátyás, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Az ibuprofén felszívódásának és kiválasztásának vizsgálata vékonybél-perfuzátumban és epében (Poszter), 45. Membrán-Transzport konferencia, Sümeg, Magyarország (2015).

4. Almási, Attila, Szabó, Anett, Kovács, Noémi Piroska, Mayer, Mátyás, Fischer, Tamás, Fischer, Emil, Perjési, Pál: Az ibuprofén oxidatív metabolitjainak és felszívódásának vizsgálata a vékonybélben és az epében fiziológiás és diabéteszes körülmények között. 46. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, (2016).

5. Fischer, Emil, Almási, Attila, Bojcssev, Sztojan, Kovács, Noémi Piroska, Fischer, Tamás, Perjési, Pál, Simon Higin: A máj eliminációs funkciójának változása Crohn-betegség modellben, 48. Membrán-transzport konferencia, Sümeg, 2018.

